

Verslaving, een chronisch recidiverende hersenziekte

Wim van den Brink

De visies op verslaving en verslaafden zijn in de loop der tijden nogal eens veranderd. In de achter ons liggende twee eeuwen werden de oorzaken gezocht in het individu, in de verslavende stof of in de sociale omstandigheden. De laatste decennia gaat de belangstelling van onderzoekers vooral uit naar verslaving als een hersenziekte, en de verslaafde als een patiënt met een chronische aandoening. Dierexperimenteel onderzoek en nieuwe beeldvormende technieken stellen ons steeds beter in staat te bepalen welke hersenstructuren en welke neurotransmitters er bij het ontstaan van een verslaving zijn betrokken. Met deze technieken kan ook de werking van interventies zichtbaar gemaakt en verbeterd worden. Zullen we in de toekomst in staat zijn om een slechte gewoonte te onderscheiden van een echte verslaving?

Recente geschiedenis van het concept verslaving

In de volksmond staan stoornissen in het gebruik van genotsmiddelen algemeen bekend als verslaving en worden de mensen met dergelijke stoornissen algemeen aangeduid als verslaafden. Sinds het midden van de 18e eeuw hebben zich grote veranderingen voorgedaan in het denken over verslaving en verslaafden (Van den Brink, 1998; Van der Stel, 1995, 2004; zie tabel 1).

Aanvankelijk werd habituele dronkenschap vooral gezien als een teken van morele zwakte. Op basis van deze visie werden verslaafden meestal langdurig en vaak onder niet al te rooskleurige omstandigheden opgesloten

in gevangenissen of heropvoedinggestichten (*morele model*). Hoewel dit model niet meer op wetenschappelijke steun kan rekenen komt het maatschappelijk af en toe toch weer naar boven in de vorm van zorgboerderijen en strafrechtelijke opvangvoorzieningen voor verslaafden.

In het midden van de 19e eeuw ontstond er in de VS en in West-Europa een beweging tegen het gebruik van sterke drank en voor het verbieden van de verkoop ervan. De schuld voor de verslaving wordt weggenomen bij de verslaafden en toegeschreven aan de verslavende stof. Het is niet langer de zwakke, amorele persoon, maar de sterk verslavende eigenschap van het middel die gezien wordt als de oorzaak is van verslaving (*farmacologische model*). Op grond van een dergelijke visie is er slechts één afdoende maatregel: voorkomen dat mensen nog in aanraking kunnen komen met deze gevaarlijke stoffen. Het bekendste voorbeeld is waarschijnlijk de drooglegging van Amerika (1920-1933). Tegenwoordig wordt dit model voor de verslaving aan alcohol algemeen als te eenzijdig gezien. Men gaat ervan uit dat de beschikbaarheid en het gebruik van potentieel verslavende stoffen op zich onvoldoende zijn voor het ontstaan van een verslaving. Voor de verslaving aan illegale middelen als heroïne en cocaïne wordt dit verouderde model echter nog veelvuldig gebruikt. De *war on drugs* is daarvan het bekendste voorbeeld en net als tijdens de drooglegging van de VS gaat deze visie ook nu weer gepaard met een toename van de georganiseerde criminaliteit.

In de periode 1930-1950 wordt het wel erg simpele farmacologische model langzaam vervangen door een psychoanalytisch geïnspireerd model, waarmee verslaving niet als een op zichzelf staande aandoening wordt gezien, maar slechts als een symptoom van een onderliggende karakterneurose of persoonlijkheidsstoornis

Wim van den Brink (✉)

Prof. dr. W. van den Brink is hoogleraar psychiatrie en verslaving, Academisch Medisch Centrum, UvA, Afd. Psychiatrie, Amsterdam, en directeur van het Amsterdam Institute for Addiction Research.

Tabel 1 Korte geschiedenis van het concept verslaving

PERIODE	DOMINANTE VERSLAVINGSMODEL	BIJPASSENDE BEHANDELING
1750-nu	moreel model	gevangenis, heropvoedingskamp
1850-nu	farmacologisch model	verbod op alcohol en drugs
1930-nu	symptomatisch model	psychotherapie en TG
1940-1960	ziektemodel	medicijnen en AA
1960-1970	leertheoretisch model	gedragstherapie
1970-1990	biopsychosociale model	multi-modale therapie
1990-2005	hersenziektemodel	medicatie en gedragstherapie

(*symptomatisch model*). De meest voor de hand liggende behandeling van verslaving wordt daarmee een langdurige – op inzicht gerichte – psychotherapeutische behandeling van de karakterneurose; een behandeling die nu nog wordt toegepast in enkele psychotherapeutische gemeenschappen voor verslaafden.

In de periode 1940-1960 krijgt het door Jellinek gepropageerde *ziektemodel* voor verslaving steeds meer aanhang. Volgens dit model bestaan er fundamentele (premorbide) biologische en psychische verschillen tussen verslaafden en niet-verslaafden, waardoor de eersten niet in staat zijn om alcohol en andere drugs met mate te gebruiken. De belangrijkste kenmerken van de ziekte verslaving zijn het ongecontroleerde gebruik en de lichamelijke afhankelijkheid (tolerantie en onthoudingsverschijnselen). De belangrijkste implicatie van dit model is dat gematigd gebruik door niet-verslaafden heel goed mogelijk is, terwijl voor (latent) verslaafden volledige abstinentie het enige alternatief is. Het Minnesotamodel en de Anonieme Alcoholisten (AA) zijn belangrijke representanten van dit model.

In de periode 1960-1970 ontstaat er binnen de psychologie belangstelling voor verslaving als een vorm van onaangepast geleerd gedrag dat met behulp van gedragstherapeutische interventies ook weer afgeleerd moet kunnen worden (*leertheoretisch model*). De belangrijkste interventies die daarbij – met maar weinig succes – worden uitgetoetst zijn aversie therapie en cue-exposure.

In de periode 1970-1990 werd steeds duidelijker dat het absolute verschil tussen verslaafden en niet-verslaafden niet realistisch is en dat sociale omstandigheden – naast biologische en psychologische oorzaken – een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van verslavingsgedrag. Een groot deel van de aan heroïne verslaafde Vietnam veteranen bleken na hun terugkeer naar de VS spontaan van hun verslaving te herstellen. Deze ontwikkelingen vormden de basis voor het *biopsychosociale ontwikkelingsmodel*. Volgens dit model bestaan er slechts relatieve verschillen tussen verslaafden en niet-verslaafden en zijn er vloeiende overgangen tussen gebruik, overmatig gebruik, misbruik, schadelijk gebruik en verslaving. Er wordt in dit model niet eenzijdig uitgegaan

van de stof (farmacologische model) of van het individu (morele model, symptomatische model, ziektemodel) als oorzaak van de verslaving. Zowel het ontstaan als de beëindiging van de verslaving wordt in dit model gezien als het resultaat van de continue interactie tussen aangeboren kwetsbaarheid (biologisch), persoonlijke ontwikkeling (psychologisch) en omstandigheden (sociaal). Op grond van dit model is het ‘afhankelijkheidssyndroom’ gepostuleerd en zijn de multi-modale interventies populair geworden; interventies waarbij zowel aandacht wordt besteed aan biologische (medicijnen), psychologische (psychotherapie) als aan sociale (o.a. huisvesting) aspecten.

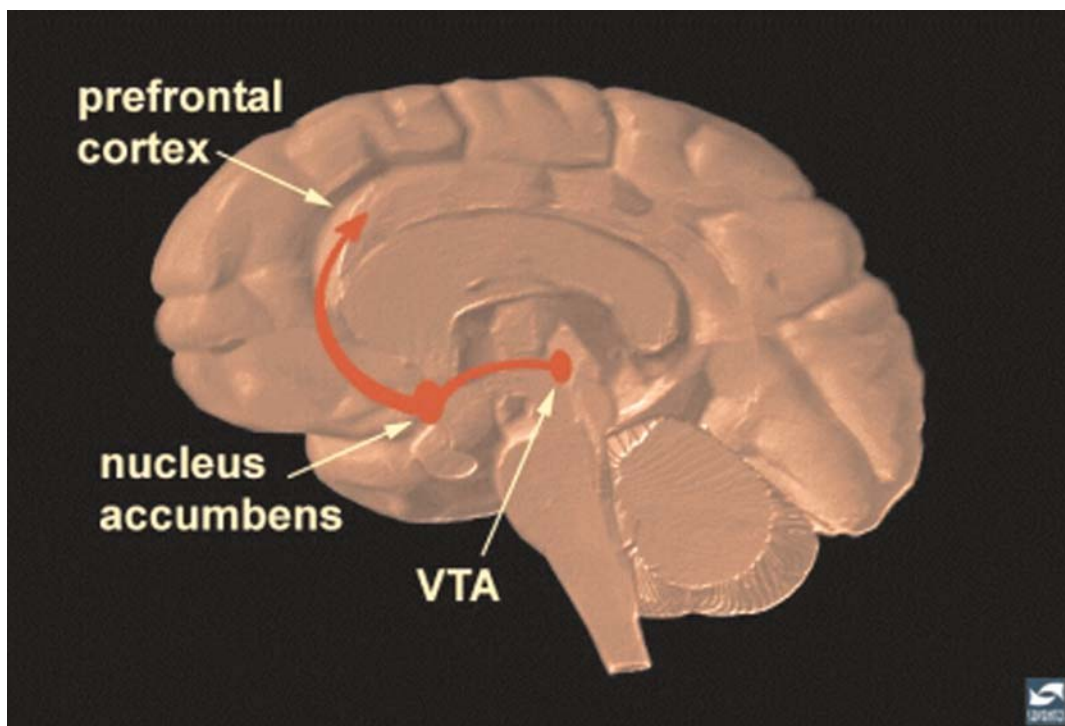
Vanaf 1990 lijken de medisch-biologische aspecten binnen het biopsychosociale model steeds dominanter te worden en spreekt men steeds vaker over verslaving als *hersenziekte* (Leshner, 1997). Binnen dit model vormt een aangeboren kwetsbaarheid de onmisbare basis voor herhaald gebruik van psychoactieve middelen, terwijl het herhaalde gebruik van deze middelen op hun beurt leidt tot belangrijke, moeilijk terug te draaien, veranderingen in het brein. Deze laatste veranderingen zijn volgens dit model verantwoordelijk voor het ontstaan van ‘craving’ (hunkering) die de kern vormt van het ongecontroleerde gebruik en de terugval in gebruik na een periode van abstinentie. Het zal niet verbazen dat medicamenteuze en gedragstherapeutische interventies binnen dit model als het meest veelbelovend worden gezien.

Verslaving een hersenziekte: etiologie en pathogenese

Bij de bespreking van de etiologie en pathogenese van stoornissen in het gebruik van middelen moet onderscheid gemaakt worden tussen risicofactoren voor (de start van) het gebruik van middelen en risicofactoren en causale processen die van belang zijn bij het ontstaan en het voortduren van verslaving aan deze middelen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat het bij het ontstaan en voortduren van verslaving aan verschillende middelen voor een belangrijk deel om dezelfde risicofactoren en dezelfde processen gaat.

Tabel 2 Fasen in de ontwikkeling van verslaving en de hersengebieden en neurotransmitters die daarbij betrokken zijn

FASE	HERSENGBIED	NEUROTRANSMITTER
initiatiefase	ventraal tegmentale gebied (VTA)	endorfinen (μ receptoren)
	ventraal striatum = nucleus accumbens (NcA)	dopamine
continueringsfase	nucleus accumbens (NcA)	dynorfinen (κ receptoren)
	amygdala	dopamine
	thalamus	CRH
	orbitofrontale cortex (OFC)	glutamaat
	gyrus anterior cinguli (GAC)	gamma-amino-boterzuur (GABA)
onthouding	locus ceruleus	Noradrenaline
		CRH
terugval na abstinentie	orbitofrontale cortex (OFC)	Glutamaat
	gyrus anterior cinguli (GAC)	Noradrenaline
		CRH
		glutamaat
		gamma-amino-boterzuur (GABA)

**Figuur 1** Belangrijkste hersengebieden betrokken bij verslaving Bron: National institute on Drug Abuse (NIDA: <http://www.nida.nih.gov/pubs/teaching/Teaching2/Teaching3.html>)

Belangrijke risicofactoren voor (de start van) het gebruik van middelen zijn natuurlijk de beschikbaarheid en de maatschappelijke status van het middel. Daarnaast zijn ook de persoonlijkheid van de gebruiker (introvert versus extravert, angstig versus spanningsbelust), de heersende jeugdcultuur en het gebruik van middelen door leeftijdsgenoten van belang (Vaillant, 1998). Bij de overgang van gebruik naar misbruik en verslaving wordt zowel in de dierexperimentele als in de humane literatuur steeds vaker een onderverdeling gemaakt in vier fasen: (1) initiatie, (2) continuering, (3) onthouding en (4)

terugval. Op basis van vooral dierexperimenteel onderzoek is duidelijk geworden dat in de verschillende fasen verschillende hersengebieden en verschillende neurotransmitters van belang zijn (Robinson en Berridge, 2003; Everitt e.a., 2001; Koob en Le Moal, 2001; Schoffelmeer, 2001: zie tabel 2 en figuur 1).

In de *initiatiefase* is het van essentieel belang dat het organisme in staat is het sterk belonende effect van verslavende stoffen te kunnen ervaren. Bepalend daarvoor zijn de toestand van de opioïde en het dopaminerge neuronen in het mesolimbische systeem, dat loopt van

het ventraal tegmentale gebied (VTA) naar de nucleus accumbens (NcA). Zonder een functionerend belonings-systeem kan er geen verslaving ontstaan, maar voor het ontstaan van verslaving en vooral voor de ontwikkeling van craving en het optreden van terugval na (langdurige) abstinentie is het niet voldoende.

In de *continueringsfase* vinden er onder invloed van het voortgaande gebruik van verslavende stoffen belangrijke veranderingen in de hersenen plaats die leiden tot het ontstaan van craving en het steeds grotere belang dat de verslaafde gaat hechten aan drugs en situaties die daaraan gekoppeld zijn (importantie). Bij dit proces zijn – naast dopamine in de NcA en het corticotropine-releasing hormone (CRH) in de amygdala – ook dopaminerge en glutaminerge verbindingen tussen de basale kernen (NcA, amygdala) en de orbitofrontale cortex (OFC) betrokken. Van belang is daarbij dat de veranderingen onder invloed van voortgaand druggebruik in bepaalde delen van de NcA onafhankelijk zijn van de omstandigheden waarin het middel wordt gebruikt (NcA-core), terwijl de veranderingen in andere delen van de NcA (NcA-shell) en de thalamus mede afhankelijk zijn van de omgeving en de omstandigheden waarin het middel wordt gebruikt. Daarmee is tevens een biologisch substraat beschikbaar voor wat in de psychologie bekend staat als geconditioneerd leren en voor het ontstaan van craving bij een confrontatie met omgevingsfactoren die in het verleden gekoppeld waren aan het gebruik van drugs (cue-exposure).

Bij het ontstaan van *onthoudingsverschijnselen* gaat het vooral om glutamaat, gama-amino-boterzuur (GABA), noradrenaline en CRH met de locus coeruleus (LC) als centrale locatie in het brein. Onthoudingsverschijnselen spelen wel een rol in het verslavingsproces en maken het moeilijk om bestaand gebruik te staken, maar zijn niet bepalend voor het ongecontroleerde gebruik en de terugval na (lange) periodes van abstinentie die de kern vormen van de verslaving.

Terugval in ongecontroleerd gebruik na een periode van abstinentie ontstaat veelal als reactie op het gebruik van een kleine hoeveelheid van de verslavende stof of als reactie op heftige craving ten gevolge van interne of externe cues. Craving ontstaat vaak als reactie op ervaren stress (interne cues: stress, angst, somberheid) of als reactie op een situatie waarin de persoon in het verleden alcohol of drugs heeft gebruikt (externe cues: omgeving, geluid, geur). Bij deze (re)activering van de voortdurend sluimerende craving gaat het anatomisch vooral om verbindingen tussen de orbitofrontale cortex en de amygdala via gyrus cinguli anterior, waarbij naast noradrenaline en CRH (stress-geïnduceerde terugval) ook glutamaat en GABA (cue-geïnduceerde terugval) een belangrijke rol lijken te spelen. Bij terugval is er

natuurlijk altijd een moment waarop het besluit wordt genomen om opnieuw verslavende stoffen te gaan gebruiken. Een slecht functionerende (hypodopaminerge) prefrontale cortex die gepaard gaat met minder afgewogen besluitvormingsprocessen en meer impulsiviteit is daarbij een belangrijke handicap.

Uit dit overzicht komt naar voren daar er in de verschillende fasen van het verslavingsproces verschillende hersenstructuren – in onderlinge samenhang – betrokken zijn en dat er naast de centrale rol van dopamine ook nog een aantal andere neurotransmitters betrokken zijn bij de totstandkoming van verslaving en de belangrijkste kenmerken daarvan: craving, importantie en terugval. Behalve een nogal complex proces opent de betrokkenheid van al deze neurotransmitters ook mogelijkheden voor een groot aantal verschillende medicamenteuze interventies (Van den Brink en Van Ree, 2003).

Beeldvormend onderzoek bij mensen: het werk van Nora Volkow

In deze paragraaf wordt een kort overzicht gepresenteerd van het grensverleggende beeldvormende onderzoek (neuroimaging) dat de laatste jaren is verricht onder leiding van Dr. Nora Volkow (Volkow e.a., 2004). Dr. Volkow is thans directeur van het National Institute on Drug Abuse (NIDA), een onderzoeksinstituut dat verantwoordelijk is voor de besteding van 85% van de gelden die wereldwijd aan het onderzoek naar drugverslaving en de behandeling van drugverslaafden worden uitgegeven. Een breder overzicht over beeldvorming en verslaving is te vinden in Franken e.a. (2005).

In haar eerste studies hield Dr. Volkow zich vooral bezig met de directe belonende effecten van het gebruik van drugs op het menselijke brein. In een aantal studies heeft zij laten zien dat het gebruik van cocaïne leidt tot blokkade van de heropname van dopamine in het presynaptisch neuron en als gevolg daarvan tot een enorme toename van extracellulair dopamine in het ventrale striatum (NcA). Deze toename bleek duidelijk gerelateerd te zijn aan de intensiteit van de subjectief beleefde euforie (Volkow e.a., 1999). Bovendien bleek de verwachting dat iemand cocaïne zou krijgen duidelijk samen te hangen met toename van de hersenactiviteit in de thalamus volgend op het gebruik, terwijl onverwacht gebruik eerder leek samen te hangen met toegenomen hersenactiviteit in de linker OFC (Volkow e.a., 2003). Deze bevindingen maken duidelijk dat de reactie van het brein op het gebruik van een middel nooit alleen maar kan worden verklaard door de farmacologische eigenschappen van de gebruikte stof. Op grond van beeldvormend humaan onderzoek kan verder worden

vastgesteld dat – naast het dopamine systeem – ook het opioïde en het GABA-systeem intensief betrokken zijn bij de directe belonende effecten van verslavende stoffen (Franken e.a., 2005).

In enkele aanvullende studies betreffende het directe effect van het gebruik van (potentieel) verslavende stoffen werd vastgesteld dat methylfeniaat (een amfetamine) niet alleen leidt tot euforie, maar tevens tot versterking van de importantie van begeleidende omgevingskenmerken en een toename van de motivatie. Deze bevinding is belangwekkend voor een beter begrip van het belang van omgevingsstimuli bij het voortgezette gebruik van middelen en bij terugval in gebruik na abstinentie en confrontatie met geconditioneerde stimuli (Volkow e.a., 2002a).

In een tweede groep studies concentreert Dr. Volkow zich op de lange-termijn effecten van het voortgezette gebruik van drugs op het menselijke brein. Toediening van methylfenidaat (een middel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme als cocaïne: blokkade van de heropname van dopamine) bij abstinente cocaïneverslaafden bleek tot minder extracellulair dopamine in het striatum en tot minder euforie te leiden dan bij de normale controles. Bij de groep verslaafden was sprake van een toename van extracellulair dopamine in de thalamus, terwijl dat bij de gezonde controles niet het geval was. Ten slotte bleken de verslaafden na toediening van methylfenidaat veel meer craving te ervaren dan bij de normale controles (Volkow e.a., 1997). Samen vormen deze bevindingen een duidelijke aanwijzing dat het bij verslaafden niet zozeer gaat om het belonende effect van het middel, maar om de behoefte om te gebruiken of anders gezegd om een versterkte motivatie tot gebruik.

In een aantal studies werd verder aangetoond dat langdurig abstinente verslaafden (aan cocaïne, heroïne, alcohol) minder dopamine D2 receptoren in het striatum hadden dan bij normale controles (Volkow e.a., 2000). Op basis van deze gegevens kan worden verondersteld dat de aanwezigheid van minder dopaminereceptoren in het striatum verantwoordelijk is voor een minder responsief beloningssysteem en dat normale beloningen bij verslaafden nauwelijks leiden tot een reactieve verhoging van het extracellulair dopamine in het mesolimbische systeem en dus tot euforie en bevrediging, waardoor zij in een chronische toestand van anhedonie verkeren. De enige manier waarop zij nog beloning lijken te kunnen ervaren is door zeer heftige prikkels, zoals het gebruik van verslavende stoffen. De vraag is echter of het geringe aantal dopaminereceptoren een oorzaak of een gevolg is van voortgezet gebruik van verslavende stoffen.

Om een antwoord op deze vraag te kunnen geven werd bij normale niet-gebruikende controles via neuroimaging het aantal dopamine D2 receptoren in het striatum

gemeten alvorens zij intraveneus methylfenidaat kregen toegediend. Ongeveer de helft van de proefpersonen beschreef het effect als plezierig en dit effect was gecorreleerd met minder dopamine D2 receptoren (Volkow e.a., 2002b). Samen met preklinisch onderzoek naar de relatie tussen het aantal dopamine D2 receptoren en het gebruik van verslavende stoffen door proefdieren (Thanos e.a., 2001) vormen deze resultaten en sterke aanwijzing voor de beschermende rol van veel dopamine D2 receptoren in het striatum. Men dient zich daarbij te realiseren dat de expressie van dopamine D2 receptoren in het brein, zowel onder genetische als onder omgevingsinvloeden staat (Morgan e.a., 2002).

Tot nu toe ging het voornamelijk om beeldvormend onderzoek waarin de belonende effecten van verslavende stoffen en craving centraal stonden en waarbij het beeldvormende onderzoek zich vooral concentreerde op het striatum. De laatste tijd komt er echter steeds meer aandacht voor de rol van de orbitofrontale cortex (OFC) en de gyrus anterior cinguli, (GAC) (Lubman e.a., 2004; Dom e.a., 2005). De groep van Dr. Volkow was één van de eerste die dit belang zag. In ten minste twee studies bleek dat het geringe aantal dopamine D2 receptoren in het striatum van abstinente verslaafden hoog te correleren met een geringe activiteit van de OFC en de GAC. Deze verandering in de OFC en de GAC wordt door de onderzoekers toegeschreven aan de gevolgen van herhaald druggebruik. (Volkow e.a., 1993, 2001). Er ontstaat echter overactiviteit in de OFC direct in aansluiting op het gebruik van verslavende stoffen (Volkow, 1991) en tijdens cue-exposure experimenten (Franken e.a., 2005; Dom e.a., 2005). Men moet zich bij dit alles realiseren dat de OFC en de GAC tegenwoordig van groot belang worden geacht bij de beoordeling van de prominentie van een stimulus, bij de selectie en eventuele inhibitie van gedraging volgens op stimuli en bij de vorming van gewoontegedragingen (Lubman e.a., 2004).

Conclusies en nieuwe ontwikkelingen

Uit bovenstaande is duidelijk geworden dat verslaving steeds vaker wordt gezien als een chronisch recidiverende hersenziekte. Aanvankelijk was deze visie vooral gebaseerd op dierexperimenteel verslavingsonderzoek: men was immers niet in staat om aan het levende brein onderzoek te doen. Met de introductie van nieuwe beeldvormende technieken is het levende brein van de mens nu toegankelijk voor zowel observationeel als experimenteel of interventieonderzoek. De recente aanstelling van Dr. Nora Volkow als directeur van NIDA is een duidelijk teken van de grote waarde die aan dit soort onderzoek

wordt gehecht en van de dominantie van deze visie op verslaving.

De combinatie van dierexperimenteel en humaan neuroimaging onderzoek levert een beeld op van verslaving, waarbij de stoornis het resultaat is van een (deels genetisch bepaalde) anhedonie ten gevolge van een hypodopaminerg striatum, dat onder invloed van herhaaldelijk druggebruik – evenals thalamus, amygdala, OFC en GAC – veranderd, met als gevolg een versterking van conditionele reacties op en een toegenomen importantie van druggerelateerde stimuli leidend tot craving en een sterk toegenomen gerichtheid op alles wat met drugs en druggebruik te maken heeft ten koste van andere belonende activiteiten en sociale verplichtingen. Deze situatie leidt echter alleen tot overmatig en ongecontroleerd druggebruik als er tegelijkertijd sprake is van een slecht functionerend cerebraal besluitvormingssysteem (OFC) dat impulsief reageert op de zojuist genoemde overmatig gewaarde stimuli en de daarop volgende aandrang of hunkering. Kort samengevat gaat het bij verslaving dus om de combinatie van verstoord subcorticaal belonings- en motivatiesysteem en een slecht functionerend corticaal inhibitiesysteem. Op vergelijkbare gronden spreekt de groep van Volkow daarom van een zogeheten I-RISA model voor verslaving: Impaired Response Inhibition and Salience Attribution (Goldstein en Volkow, 2002). Dat daarmee niet alles is gezegd blijkt wel uit het feit dat naast anhedonie ook persoonlijkheidskenmerken als belust zijn op sensatie en antisociaal gedrag belangrijke risicofactoren zijn voor het gebruik van drugs en de kans op verslaving (Vaillant, 1998). Wel biedt het zojuist gepresenteerde hersenziektenmodel nieuwe aangrijpingspunten voor cognitieve, gedragstherapeutische en farmacologische interventies (Volkow e.a., 2004).

Ondertussen dienen zich alweer nieuwe ontwikkelingen aan in het beeldvormende onderzoek: (1) het oplopend vermogen van de afbeeldingstechnieken zal met nieuwe sterkere apparatuur alleen maar groter worden en de hersenen kunnen steeds meer in detail in beeld worden gebracht; (2) met nieuwe radioactieve stoffen kunnen binnenkort – naast het dopaminerge en het serotonerge systeem – ook het glutaminerge en het endocannabinoid-systeem zichtbaar worden gemaakt en (3) met behulp van nieuwe functionele neuroimaging technieken en nieuwe experimentele designs kunnen de cognitieve functies die betrokken zijn bij het verslavingsproces steeds beter in beeld worden gebracht. Met deze verbeterde technieken kunnen de werkingsmechanismen van nieuwe (combinaties van) cognitieve en farmacologische interventies zichtbaar gemaakt en verbeterd worden. Ten slotte maken deze nieuwe technieken het makkelijker om vast te stellen of bepaalde slechte gewoontes als een verslaving moeten worden gezien. Daarbij kan onder andere

gedacht worden aan roken (Wiers, 2004; Frenk en Dar, 2004), pathologische gokken (Potenza e.a., 2003; Goudriaan e.a., aangeboden) en wellicht zelfs bulimia nervosa (Jansen, 1992) of internetverslaving (Johansson en Gotestam, 2004).

Literatuur

- Dom, G., Sabbe, B., Hulstijn, W., & Van den Brink, W. (2005). Substance use disorders and the orbitofrontal cortex. Results from behavioural decision-making and neuroimaging studies. *British Journal of Psychiatry* (in druk).
- Everitt, B.J., Dickinson, A., & Robbins, T.W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Reviews*, 36, 129–138.
- Franken, I.H.A., Zijlstra, C., Booij, J., & Van den Brink, W. (2005). Imaging the addicted brain: reward, craving and cognitive processes. In R.W. Wiers e.a. (eds.), *Handbook on implicit cognition and addiction*. Thousand Oaks CA: Sage.
- Frenk, H., & Dar, R. (2000). *A critique of nicotine addiction*. Boston: Kluwer Academic Publisher.
- Goldstein, R.Z., & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642–1652.
- Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & Van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1, 137–51.
- Jansen, A., Broekmate, J., & Heymans, M. (1992). Cue-exposure vs self-control in the treatment of binge eating: a pilot study. *Behaviour Research and Therapy*, 30, 235–241.
- Johansson, A., & Gotestam, K.G. (2004). Internet addiction: characteristics of a questionnaire and prevalence in Norwegian youth (12–18 years). *Scandinavian Journal of Psychology*, 45, 223–229.
- Koob, G.F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24, 97–129.
- Leshner, A.I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45–47.
- Lubman, D.I., Yücel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and the neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, 99, 1491–1502.
- Morgan, D., Grant, K.A., Gage, H.D., Mach, R.H., Kaplan, J.R., Prioleau, O., Nader, S.H., Buchheimer, N., Ehrenkauffer, R.L., & Nader, M.A. (2002). Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neuroscience*, 5, 169–174.
- Potenza, M.N., Leung, H.C., Blumberg, H.P., Peterson, B.S., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Skudlarski, P., & Gore, J.C. (2003). An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1990–1994.
- Robinson, T.E., & Berridge, K.C. (2002). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25–53.
- Schoffelmeer, A.N.M. (2001). Neurobiologie van Verslaving. *Bijblijven*, 17, 68–78.
- Thanos, P.K., Volkow, N.D., Freimuth, P., Umegaki, H., Ikari, H., Roth, G., Ingram, D.K., & Hitzemann, R. (2001). Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *Journal of Neurochemistry*, 78, 1094–1103.

- Van den Brink, W. (1998). Verslavingen. In A. de Jong e.a. (eds.), *Handboek psychiatrische epidemiologie* (pp. 214-258). Maarsse: Elsevier/De Tijdstroom.
- Van den Brink, W., & Van Ree, J.M. (2003). Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 476-487.
- Van der Stel, J. (1995). *Drinken, drank en dronkenschap. Vijf eeuwen drankbestrijding en alcohol-hulpverlening in Nederland*. Hilversum: Verloren.
- Van der Stel, J. (2004). Het ziektebegrip van verslaving. *Gedrag en Gezondheid*, 32, 153-163.
- Vaillant, G.E. (1998). Natural history of addiction and pathways to recovery. In A.W. Graham e.a. (eds.), *Principles of addiction medicine, 2nd edition* (pp. 295-308). Chevy Chase MD: American Society of Addiction Medicine (ASAM).
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wolf, A.P., Hitzemann, R., Dewey, S., Bendriem, B., Alpert, R., & Hoff, A. (1991). Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 148, 621-626.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., & Wolf, A.P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14, 169-177.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Chen, A.D., Dewey, S.L., & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Wong, C., Hitzemann, R., & Pappas, N.R. (1999). Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, 409-415.
- Volkow, N.D., & Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Ding, Y.S., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., Gifford, A., Wong, C., & Pappas, N. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 158, 2015-2021.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Jayne, M., Franceschi, D., Wong, C., Gatley, S.J., Gifford, A.N., Ding, Y.S., & Pappas, N. (2002a). 'Nonhedonic' food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 44, 175-180.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Thanos, P.P., Logan, J., Gatley, S.J., Gifford, A., Ding, Y.S., Wong, C., & Pappas, N. (2002b). Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse*, 46, 79-82.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Zhu, W., Maynard, L., Telang, F., Vaska, P., Ding, Y.S., Wong, C., & Swanson, J.M. (2003). Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *Journal of Neuroscience*, 23, 11461-11468.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., & Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implication. *Molecular Psychiatry*, 9, 557-569.
- Wiers, R.W. (2004). Wat is verslaving? De noodzaak van een conceptuele herdefiniëring van het begrip verslaving. *Gedrag en Gezondheid*, 32, 164-174.